

## COVID-19 e Vaccinovi­gilanza: Stato dell'Arte

### Introduzione

Come ormai tutti ben sappiamo, i vaccini anti Covid-19 attualmente disponibili in Italia sono quattro: due a RNA messaggero: Comirnaty (BioNTech/Pfizer) e Spikevax (Moderna) e due a vettore adenovirale: Vaxzevria (Astrazeneca) e il vaccino Janssen.

Sebbene sia superfluo sottolinearlo è importante ricordare che l'autorizzazione all'immissione in commercio di un vaccino da parte delle agenzie regolatorie deriva da un processo rigoroso di sperimentazione e valutazione scientifica, per cui il rapporto rischio/beneficio è favorevole.

La sicurezza dei vaccini è una priorità delle agenzie regolatorie ed è rivalutata costantemente, anche dopo l'autorizzazione in commercio. In particolare, per i vaccini anti Covid-19 l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) pubblica mensilmente un aggiornamento sui dati di efficacia e sicurezza.

Nei prossimi articoli troverete le principali problematiche di sicurezza già messe in correlazione con alcuni di questi vaccini o ancora in fase di studio, e per le quali sono state poste in essere tutte le misure necessarie per la riduzione/prevenzione del rischio.

*Maria Erminia Stochino e Arianna Deidda*

### Vaccini a vettore adenovirale e sindrome trombotica trombocitopenica

I vaccini contro il COVID-19 a vettore adenovirale poco tempo dopo la loro immissione in commercio in Europa sono stati oggetto di analisi di sicurezza condotte dal Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dell'EMA. Ciò si è verificato in seguito alla segnalazione in diversi paesi di casi di trombosi in associazione a trombocitopenia in sedi rare e atipiche.

In data 7/04/2021 è stata rilevata una possibile relazione causale tra la vaccinazione con Vaxzevria (Astrazeneca) e l'insorgenza di trombosi inusuali con bassi livelli di piastrine<sup>1</sup>. L'AIFA ha perciò emanato una nota informativa importante rivolta ai medici in cui allertava gli operatori sanitari della possibilità che si verificassero tali eventi avversi e li invitava a vigilare su segni e sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia nei soggetti vaccinati con il vaccino di Astrazeneca<sup>2</sup>. L'AIFA ha in seguito aggiornato la scheda tecnica del vaccino, per cui dal 16/04/21 tra gli effetti indesiderati è riportata la trombosi in associazione a trombocitopenia con frequenza molto rara. Inoltre, è segnalata la possibile insorgenza della sola trombocitopenia con frequenza comune. Tra le avvertenze è presente un paragrafo inerente la trombocitopenia e i disturbi della coagulazione: una combinazione di trombosi e trombocitopenia, in alcuni casi accompagnata da emorragia, è stata osservata molto raramen-

te in seguito alla vaccinazione con Vaxzevria. Ciò comprende casi gravi che si presentano come trombosi venosa, incluse sedi insolite come trombosi del seno venoso cerebrale, trombosi venosa splancnica e trombosi arteriosa, in associazione a trombocitopenia. Alcuni casi hanno avuto esito fatale. La maggior parte di questi casi si è verificata nei primi 14 giorni successivi alla vaccinazione e si è verificata principalmente in donne di età inferiore a 60 anni. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia e/o trombocitopenia. I soggetti vaccinati devono essere istruiti a consultare immediatamente un medico se sviluppano sintomi quali respiro affannoso, dolore toracico, gonfiore alle gambe o dolore addominale persistente dopo la vaccinazione. Inoltre, chiunque manifesti sintomi neurologici tra cui cefalea severa o persistente o visione offuscata oppure ecchimosi (petecchie) in una sede diversa da quella della vaccinazione deve consultare immediatamente un medico. L'ultima nota EMA diramata il 21/05/21 consiglia di non somministrare Vaxzevria a persone che hanno avuto trombi associati a bassi livelli di piastrine (trombosi con sindrome trombocitopenica) dopo aver ricevuto la prima dose di vaccino; di verificare la presenza di segni di trombi in qualsiasi persona che mostri bassi livelli di piastrine entro 3 settimane dalla vaccinazione; di verificare la presenza di segni di livelli bassi di piastrine in qualsiasi persona che abbia trombi entro 3 settimane dalla vaccinazione<sup>3</sup>. Nella letteratura scientifica vari autori hanno riportato dei casi avvenuti in seguito alla vaccinazione con Vaxzevria. Tre serie di casi indipendenti sono state pubblicate sul New England Journal of Medicine, riportando la descrizione di 39 casi di una nuova sindrome caratterizzata da trombosi e trombocitopenia che si è verificata dopo un intervallo di tempo tra i 5 e i 24 giorni successivi alla vaccinazione con il vaccino Vaxzevria. Si trattava prevalentemente di donne con un'età inferiore ai 50 anni<sup>4</sup>.

I casi riportati in tutti e tre gli studi hanno mostrato, in aggiunta alla trombocitopenia, una trombosi venosa in una sede rara e atipica, ovvero una trombosi dei seni venosi cerebrali o una trombosi venosa addominale del circolo splancnico, portale o epatico. Tale condizione è stata definita Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). In quasi tutti i pazienti infatti è stato individuato un anticorpo ad alto titolo diretto contro i complessi Fattore Piastrinico 4 (PF4) - polianioni. Tale reperto consente di fare un parallelismo tra la VITT e la trombocitopenia indotta da eparina (HIT), anche se nessuno dei casi descritti presentava in anamnesi una pregressa esposizione all'eparina. Le molecole di eparina si legano al PF4, questi complessi diventano "neoantigeni" e inducono la formazione di anticorpi contro di essi. Gli immunocomplessi eparina-PF4-IgG attivano le piastrine attraverso i loro recettori, causandone l'attivazione, l'aggregazione e il rilascio aggiuntivo di PF4, determinando così un ciclo di ulteriore attivazione piastrinica. Tuttavia, diversamente dalla HIT, nella VITT il legame dell'anticorpo contro il PF4 si verifica in assenza di eparina<sup>5,6,7</sup>. La diagnosi di VITT dovrebbe essere confermata dal reperto di un anticorpo anti-PF4 ad alto titolo diagnosticato con metodo ELISA<sup>8</sup>, che tra i vari metodi immunoenzimati-

ci per diagnosticare gli anticorpi anti-PF4 attivanti le piastrine risulta essere quello più sensibile<sup>9</sup>. La sindrome VITT sembra possedere caratteristiche diverse da altre trombosi del seno venoso cerebrale. In un'analisi retrospettiva di casi di trombosi venose cerebrali verificatesi prima della pandemia da COVID-19, è stata rivenuta trombocitopenia solo nel 8.4% dei pazienti, e la trombocitopenia indotta da eparina è stata diagnosticata nel 0.1% dei casi. Inoltre, per 93 pazienti era disponibile il plasma; tra questi 8 avevano manifestato trombocitopenia e nessuno possedeva gli anticorpi anti-PF4/eparina<sup>10</sup>. Un'ipotesi suggestiva per spiegare la peculiare localizzazione della trombosi venosa cerebrale che si verifica nella sindrome VITT è stata proposta da Choi, che ha evidenziato il fatto che entrambi i vaccini a vettore adenovirale contengono l'eccezionale polysorbate 80, noto per localizzarsi nelle cellule endoteliali cerebrali e attraversare la barriera ematoencefalica quando complessato con nanoparticelle<sup>11</sup>.

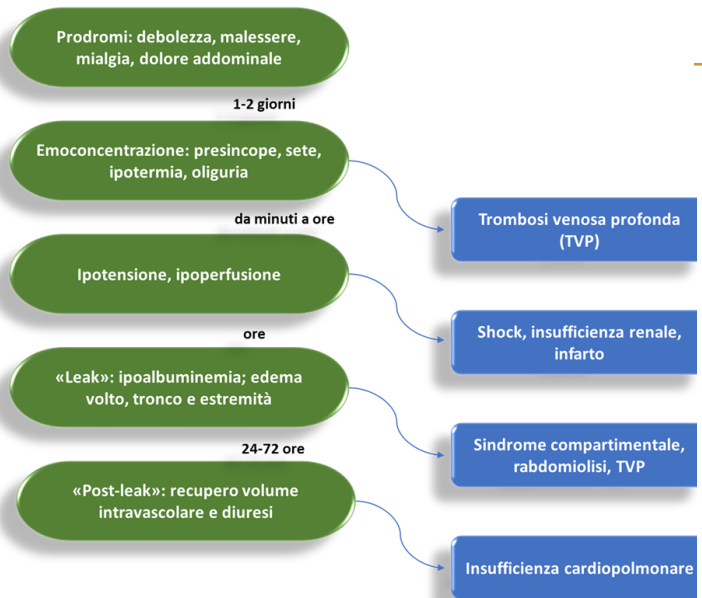
Emanuela Cau e Daniele Pala

#### Bibliografia

1. Comunicato EMA del 7/4/21
2. Nota informativa importante AIFA del 13/04/21
3. Nota EMA del 21/05/2021
4. Choi PY. N Engl J Med. 2021; 385: e11.
5. Cines DB, Bussel JB. N Engl J Med. 2021; 384: 2254-56.
6. Greinacher A et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2092-101.
7. Sachs UJ et al. Thromb Haemost. 2021 Jun 24. Online ahead of print.
8. Sánchez van Kammen M et al. JAMA 2021, 326: 332-8.
9. Schultz NH et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2124-30.
10. Scully M et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2202-11.
11. Wayne C et al. N Engl J Med. 2021; 385: 376-378.

### Vaccini Vaxzevria e Janssen: l'EMA ne sconsiglia l'uso in persone con storia di sindrome da aumentata permeabilità capillare

La sindrome da aumentata permeabilità capillare (SLCS), o malattia di Clarkson, è una patologia rara descritta per la prima volta da Bayard Clarkson nel 1960 in una donna di 34 anni ricoverata per ricorrenti episodi di shock<sup>1</sup>. In seguito sono stati descritti in letteratura meno di 150 casi, probabilmente in conseguenza della sua sottodiagnosi e della sua elevata letalità in assenza di una terapia consolidata. La patologia sembra essere favorita da infezioni delle alte vie respiratorie, esposizione ad alte temperature e lunghi viaggi<sup>2</sup>. Il paziente nella forma acuta sviluppa rapidamente shock e anasarca che hanno una durata mediana di 3,8 giorni. La patologia può evolvere verso il decesso da 48h a una settimana dopo la comparsa dello shock. I principali segni diagnostici sono stati indicati come "le 3H": **Hypotension** (pressione sistolica < 90 mmHg), **Hemoconcentration** (ematocrito > 49-50% (M), 43-45% (F)), **Hypoalbuminemia** (<3 g/dL) in assenza di cause secondarie, con conseguente edema. Non è ancora ben noto il meccanismo fisiopatologico che sottende la sindrome; a tale scopo è in corso dall'agosto 2009 uno studio osservazionale promosso dal "National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID)". Non può essere esclusa un'alterazione del drenaggio linfatico, mentre l'alterazione della barriera endoteliale potrebbe spiegare la clinica. L'assenza di anomalie vascolari persistenti è compatibile con un difetto reversibile della barriera endoteliale. Attualmente non esiste uno *standard of care* per la SLCS: il trattamento si basa sulla somministrazione di liquidi per sostenere il circolo (plasma expander, albumina), l'anticoagulazione cronica



nella profilassi dei pazienti con eventi trombotici, fasciotomia o sbrigliamento per prevenire la necrosi dei nervi e dei muscoli degli arti inferiori, e la somministrazione di diuretici per ridurre l'edema. Non vi sono evidenze che agenti antinfiammatori (corticosteroidi) possano bloccare o ridurre la progressione di un attacco acuto. L'uso di immunoglobuline ad alte dosi per via endovenosa (IVIg 1-2 g/kg) sembra rappresentare un trattamento efficace in fase acuta<sup>3</sup>. La correlazione tra la SLCS e la vaccinazione contro il COVID-19 è un segnale in monitoraggio in Europa. Il 9 e l'11 giugno 2021 il Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha stabilito che le persone che hanno precedentemente avuto la SLCS non devono essere vaccinate con il vaccino Janssen né con Vaxzevria (Astrazeneca). Il PRAC ha inoltre deciso che la SLCS deve essere inserita nelle Informazioni sul Prodotto come nuovo effetto indesiderato del vaccino, insieme a un'avvertenza per sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti su questo rischio. Il PRAC ha esaminato 3 casi di SLCS in persone che avevano ricevuto il vaccino Janssen, e 6 casi in persone che avevano ricevuto Vaxzevria. Nessuno dei casi osservati è stato segnalato in Italia. Nei 3 casi relativi al vaccino Janssen la reazione avversa si è manifestata entro 2 giorni dalla vaccinazione. Uno dei soggetti colpiti aveva una storia di SLCS e due di loro successivamente sono deceduti. Nella maggior parte dei casi relativi a Vaxzevria, la reazione si è verificata nei soggetti di sesso femminile entro 4 giorni dalla vaccinazione. Tre dei soggetti colpiti avevano una storia di SLCS. Le riacutizzazioni di SLCS sono precedute dai sintomi correlati all'infezione nel 44 - 64% dei casi e sono state osservate anche in concomitanza con l'infezione da SARS-CoV-2.

La sindrome da perdita capillare sistemica è una malattia rara ed è improbabile che le persone senza una diagnosi di SCLS o una storia suggestiva di SCLS sviluppino una riacutizzazione dopo la vaccinazione COVID-19. Tuttavia, alcune persone con episodi inspiegabili di ipotensione ed edema possono avere una SLCS non diagnosticata<sup>4</sup>. Secondo alcuni autori potrebbe essere preso in considerazione un trattamento profilattico intensivo con IVIg utilizzando dosaggi aumentati in tutti i pazienti con SLCS (2 g/kg al mese)<sup>5</sup>.

Giovanni Ambu e Alessandra Ferrari

**Bibliografia**

1. Clarkson B et al. Am J Med. 1960; 29, 193-216.
2. Druey KM, et al. J Allergy Clin Immunol 2017; 140, 663-70.
3. Lambert M et al. Crit Care Med 2008; 36, 2184-2187.
4. Matheny M et al. Ann Intern Med 2021; L21-0250.
5. Pineton de Chambrun M et al. Am J Med 2020; 133, e663-e664.

### Vaccini a mRNA Comirnaty e Spikevax: rischio di miocardite e di pericardite

La miocardite e la pericardite sono malattie infiammatorie cardiache che possono verificarsi a seguito di infezioni o malattie immunitarie. A seconda della fonte, l'incidenza di miocardite e pericardite nell'Area Economica Europea (EEA) varia da 1 a 10 su 100.000 persone all'anno. I sintomi possono variare, ma spesso includono respiro affannoso, battito cardiaco accelerato, che può essere irregolare, e dolore toracico. Le condizioni di solito migliorano spontaneamente, o con il trattamento farmacologico.

Gli ultimi mesi hanno visto un costante e continuo aggiornamento del monitoraggio delle reazioni avverse conseguenti ai vaccini COVID-19. In particolare, nel periodo compreso tra il dicembre 2020 e il giugno 2021, dal Rapporto sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 prodotto da AIFA emergono, fra le reazioni avverse gravi, casi di miocardite e pericardite.

In particolare, per quanto riguarda il vaccino Comirnaty (Pfizer/BioNTech), sono stati segnalati **14** casi di **miocardite** (età media 32,3 anni) e **55** casi di **pericardite** (età media 52,6 anni), mentre per quanto riguarda il vaccino Spikevax (Moderna) sono stati segnalati rispettivamente **5** casi di **miocardite** (età media 29 anni) e **9** casi di **pericardite** (età media 51 anni). Pertanto, entrambi gli eventi avversi conseguenti alla somministrazione dei due vaccini in oggetto sono stati discussi come segnale al Comitato per la Valutazione dei Rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, che ha iniziato la revisione ad aprile 2021 a seguito dei casi di miocardite segnalati dopo la vaccinazione con Comirnaty in Israele.

Il PRAC ha pertanto preso in considerazione tutte le evidenze attualmente disponibili ed eseguito una profonda revisione dei casi di pericardite e miocardite segnalati nello spazio economico europeo (EEA) tra le persone che hanno ricevuto Comirnaty e tra le persone che hanno ricevuto Spikevax; quindi, ha esaminato i casi segnalati in tutto il mondo. Infine, ha espresso le sue conclusioni attraverso una nota informativa pubblicata il 9 luglio 2021, nella quale è riportato che miocardite e pericardite possono verificarsi in casi molto rari a seguito della vaccinazione con i vaccini COVID-19 Comirnaty e Spikevax. In cinque casi verificatisi nel EEA, l'esito è stato fatale, e riguardava soggetti di età avanzata o con patologie concomitanti. I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione è simile al decorso tipico di queste condizioni, che generalmente migliorano con il riposo o il trattamento.

Il PRAC raccomanda, pertanto, di inserire la miocardite e la pericardite come nuovi effetti indesiderati nelle Informazioni sul Prodotto, insieme a un'avvertenza per sensibilizzare gli operatori sanitari e le persone che assumono questi vac-

cini; inoltre, incoraggia tutti gli operatori sanitari a segnalare qualsiasi caso di miocardite o pericardite e altri eventi avversi nelle persone cui vengono somministrati questi vaccini, ed invita i pazienti che presentano sintomatologia riconducibile a queste due condizioni dopo la vaccinazione a consultare il proprio medico.

È importante ricordare come, sebbene le informazioni attualmente disponibili siano relativamente limitate, siano tuttavia riportati in letteratura diversi casi di miocardite e pericardite in seguito a vaccinazione. In particolare, un numero notevole di casi di miopericardite è stato descritto in seguito a somministrazione del vaccino contro il vaiolo, mentre sono stati riportati solo pochi casi di miocardite, pericardite e miopericardite dopo l'immunizzazione contro l'influenza, il tetano, il virus del papilloma umano e l'epatite B. Infine, si tiene a sottolineare, come da nota informativa del 19 luglio 2021 concordata con EMA e AIFA, come i benefici della vaccinazione continuino ad essere superiori a qualsiasi rischio.

*Flavia Colombo e Giulia Rapallo*

**Bibliografia**

1. [Nota informativa congiunta EMA-AIFA del 19/07/21.](#)
2. [Nota informativa del 09/07/21 EMA/373223/2021](#)
3. [Nota informativa dell'11/06/21 EMA/322185/2021.](#)
4. [6° Rapporto AIFA sulla Sorveglianza dei vaccini COVID-19 27/12/2020 - 26/06/2021](#)
5. Mei R. et al. Int J Cardiol 2018; 273:183-186.

### Sindrome di Guillain-Barré e vaccini anti Covid-19 Vaxzevria e Janssen

La sindrome di Guillain-Barré (GBS) è un raro disturbo in cui il sistema immunitario danneggia le cellule nervose provocando infiammazione dei nervi con dolore, intorpidimento, debolezza muscolare e difficoltà nella deambulazione, fino alla paralisi nei casi più gravi. La maggior parte delle persone alla fine guarisce completamente anche dai sintomi più gravi, mentre alcuni possono continuare ad avere un certo grado di debolezza.

La GBS è stata identificata durante il processo di autorizzazione all'immissione in commercio dei vaccini anti-Covid come un possibile evento avverso che richiede specifiche attività di monitoraggio della sicurezza.

Il comitato per la sicurezza dell'EMA, il PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), ha esaminato 108 casi di GBS segnalati in tutto il mondo al 30 giugno, quando oltre 21 milioni di persone avevano ricevuto il vaccino. Tra queste segnalazioni è stato riportato un decesso. Dopo aver valutato i dati disponibili, il PRAC ha ritenuto possibile



una relazione causale tra il vaccino COVID-19 Janssen e GBS, pertanto tale reazione avversa sarà riportata in Scheda Tecnica come un effetto collaterale molto raro del vaccino Janssen COVID-19, e un avviso verrà incluso nelle informazioni sul prodotto per sensibilizzare gli operatori sanitari e le persone che assumono il vaccino.

In ogni caso l'EMA conferma che i benefici del vaccino Janssen per il COVID-19 continuano a superare i rischi.

Per quanto riguarda invece il vaccino Vaxzevria (ex vaccino COVID-19 Astrazeneca), in questa fase i dati attualmente disponibili, compresi i casi segnalati alla banca dati europea EudraVigilance e i dati della letteratura scientifica, non confermano né escludono una possibile associazione con la GBS, tuttavia, in considerazione della gravità di questa rara condizione, il PRAC ha raccomandato di aggiungere un'avvertenza per la GBS nella sezione 4.4 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e nella sezione 4 del Foglio Illustrativo per Vaxzevria per sensibilizzare gli operatori sanitari e le persone che assumono il vaccino riguardo questo potenziale rischio, raccomandando di prestare attenzione agli eventuali segni e sintomi di GBS, in modo da poter consentire precoci diagnosi, cure di supporto e trattamento.

Lorenzo Anania e Alberto Boccalini

**Bibliografia:**

- [www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021](http://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-july-2021)
- [www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-guillain-barre-syndrome-listed-very-rare-side-effect](http://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-janssen-guillain-barre-syndrome-listed-very-rare-side-effect)



**CENTRO REGIONALE FARMACOVIGILANZA SARDEGNA**



La farmacovigilanza è la disciplina che si occupa del monitoraggio della sicurezza di farmaci e vaccini e fa riferimento all'AIFA.

Cara cittadina, caro cittadino,

Hai avuto un **effetto indesiderato** dopo la vaccinazione?

**FACCELO SAPERE!**



**Perché segnalare?**  
Per rendere il vaccino ancora più sicuro

**Cosa segnalare?**  
Qualsiasi sintomo anche lieve



- Inquadra con la fotocamera del tuo telefono il QR code
- Compila la scheda su [www.vigifarmaco.it](http://www.vigifarmaco.it)

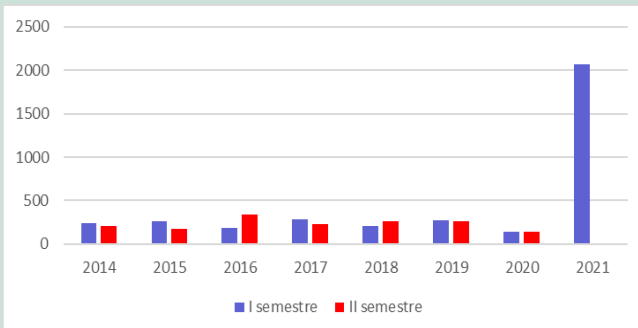
**OPPURE**

- Stampa la scheda da [www.farmacovigilanzasardegna.it/scheda-di-segnalazione/](http://www.farmacovigilanzasardegna.it/scheda-di-segnalazione/)
- Invia al Responsabile Locale di Farmacovigilanza

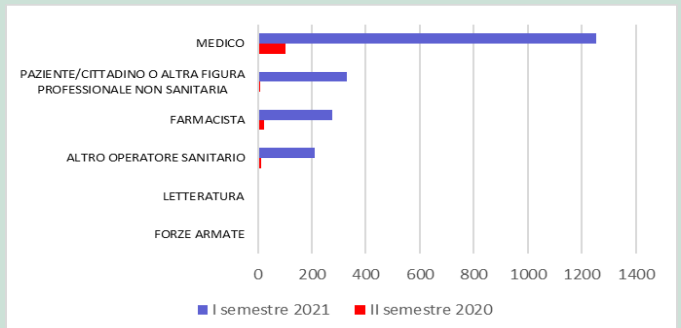
! *Un sintomo insorto dopo la vaccinazione non necessariamente è causato dal vaccino ma può essere una semplice coincidenza temporale. In ogni caso segnalare l'evento è sempre importante e verrà valutato.*

Campagna di sensibilizzazione a cura del Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna, U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Responsabile Scientifico Dott.ssa M. Erminia Stochino.

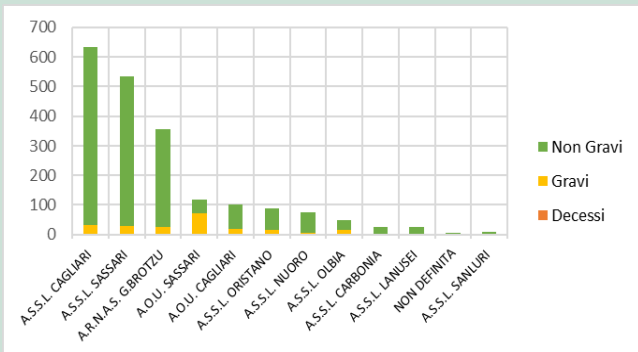
## Andamento delle segnalazioni in Sardegna



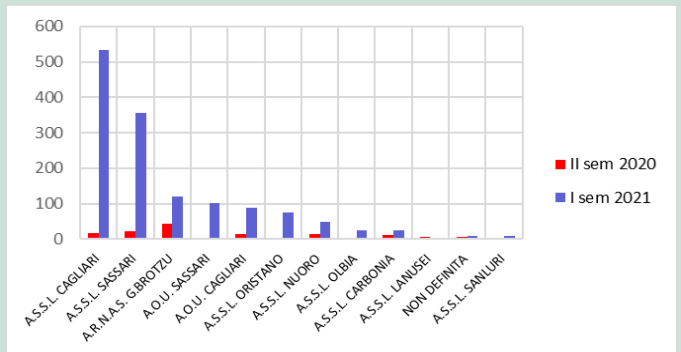
Distribuzione ADR per semestre anni 2014-2021



Distribuzione ADR per fonte (II sem 2020 vs I sem 2021)



Distribuzione ADR per struttura e gravità (I semestre 2021)



Distribuzione ADR per struttura (II sem 2020 vs I semestre 2021)

Dall'analisi dell'andamento delle segnalazioni per semestre è evidente un netto aumento nel primo semestre del 2021 rispetto al semestre precedente (II sem 20). Il dato regionale è in linea con l'aumento registrato a livello nazionale (+458%), ma risulta notevolmente più accentuato (+1430%). L'avvento dei nuovi vaccini contro il Covid-19 e le campagne di sensibilizzazione sulla segnalazione di sospette reazioni avverse a vaccino hanno posto una maggiore attenzione alla farmacovigilanza, determinando un importante incremento di segnalazioni.

Maria Erminia Stochino e Arianna Deidda

**Contattaci:** Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna, U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Presidio San Giovanni di Dio, Via Ospedale 46, 09124 Cagliari. Tel. 070 51092167; email: [farmacovigilanza@auocagliari.it](mailto:farmacovigilanza@auocagliari.it); sito web: [www.farmacovigilanzasardegna.it](http://www.farmacovigilanzasardegna.it)